

当科におけるボルテゾミブを用いた多発性骨髄腫の治療成績

山本 聡, 坂井 俊哉, 山口 圭介, 笠原 郁美, 向井 正也

要 旨

多発性骨髄腫は難治性の疾患であるが、近年、プロテアソームインヒビターであるボルテゾミブなどの新規薬剤の登場により、治療成績の向上がみられる。本稿では2008年以降、当院においてボルテゾミブを用いて治療をおこなった多発性骨髄腫患者32例の治療成績を後方視的に解析した。症例数は32例（男性11例、女性21例）でボルテゾミブ投与開始時の年齢中央値は72（43–87）歳であった、ボルテゾミブを初回治療として用いた症例が17例（前治療として短期間のデキサメサゾン療法を含む）、再発難治症例として使用した症例が15名で、初発から、治療開始までの期間の中央値は1.6（0.2–77.8）ヶ月。治療内容は、VD療法が23名、VMP療法が9例であった。ボルテゾミブ初回投与時の継続コース数は中央値3（1–11）コースであった。ボルテゾミブの奏成功率は71%でbest responseはstringent complete response 1例、complete response 9例、Very good partial response 6例、partial response 14例、stable disease 9例であった。ボルテゾミブ投与後の観察期間中央値は14.5ヶ月（1.5–65.2ヶ月）で、予測全生存期間34.4ヶ月、予測無増悪生存期間は12.8ヶ月で、診断からの予測全生存期間は58.0ヶ月であった。有害事象は、血小板減少などの血液毒性はほぼ全例に認めた。非血液毒性では、末梢神経障害3例、麻痺性イレウスを3例に認め、4例に帯状疱疹を認めた。ベルケイドは当院において、初発、再発例いずれにも有効であったが、有害事象やADLの不良のため、十分な投与の継続ができていないことにより増悪する症例が多く、寛解後の維持療法が課題と考えられた。

キーワード：多発性骨髄腫、ボルテゾミブ

はじめに

多発性骨髄腫は、1990年代前半までは強力な多剤併用化学療法を行っても、経口の抗腫瘍薬を用いたMP療法の成績を上回ることがなく、根治が困難な疾患とされ、MP療法が、永く標準的な治療とされ行われてきた。1990年代後半より自家造血幹細胞移植併用メルファラン大量療法によって、完全寛解が得られ症例もみられるようになり、無

増悪生存期間、全生存期間の延長がみられるようになって来た。さらにここ数年、プロテアソーム阻害薬であるボルテゾミブの他、免疫修飾作用を有する、サリドマイドおよびその誘導体であるレナリドマイドなどの新規薬剤が本邦でも使用可能となり、治療戦略の大きな変化がみられてきている。本稿では、当院において、分子標的薬剤であるボルテゾミブを用いた治療を行った症例の治療成績について検討し、有効性および、治療上の問題点などについて考察する。

対象と方法

2008年1月から2012年3月までに当院においてボルテゾミブを用いた治療を行った多発性骨髄腫患者32例を対象とした。ボルテゾミブの投与基準は、当初は再発難治性の多発性骨髄腫の患者としたが、前治療として、短期間の高容量デキサメサゾンの投与を行った患者も初回投与治療として検討した。また2011年に未治療多発性骨髄腫に対し、ボルテゾミブの保険適応拡大が認められた後は、初発症例も投与対象とした。初期治療としては、自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法の適応となり得る65歳以下の症例は、ベルケイドとデキサメサゾンの併用（VD療法）を行い、移植適応とならない症例は、VD療法あるいはボルテゾミブとアルケランおよびプレドニゾロンを併用するVMP療法を行った（表1）。ボルテゾミブの投与スケジュールは、VD療法では、ボルテゾミブ1.3mg/m² day 1、4、8、11、とし、ボルテゾミブ、アルケラン、プレドニゾロンの併用療法（VMP療法）では、ボルテゾミブ1.3mg/m² day 1、4、8、11、アルケラン6-9 mg/m²、day 1-4、プレドニゾロン60-90mg/day day 1-4を基本とし、ボルテゾミブ投与時にはデキサメサゾン3.3-16.5mg/dayの併用を行った（表1）。また、

年齢、有害事象、年齢などからボルテゾミブの1回投与量を1.0mg/m²あるいは0.7mg/m²に適宜減量、あるいは週1回投与など、投与間隔の延長を行った。ボルテゾミブの投与回数は、自家移植適応患者では、VD療法を4コースあるいは治療効果がプラトーになるまで施行し、大量シクロフォスファミド療法の後、末梢血幹細胞幹細胞採取を行い、大量化学療法を施行した。移植非適応患者では、有害事象等で治療継続が困難とならない症例では、6-8コース程度あるいは治療効果がプラトーになるまで行う方針ことを目標とした。治療効果判定は2006年に提唱されたIMWG新基準により行った、すなわち血清M蛋白が50%以上減少するものをpartial response (PR)、90%以上の減少あるいは血清・尿免疫固定法で検出されるが、免疫電気泳動で検出されないものをvery good partial response (VGPR)、免疫固定法でもM蛋白が検出されないものをcomplete response (CR)、さらに血清遊離軽鎖κ/λ比も正常化したものをstringent CR (sCR)、それらに到達しない者をstable disease (SD)と定義した。またprogression disease (PD)はM蛋白の25%以上の増加あるいは、新規の骨病変の出現とした。全生存、無増悪生存の解析はKaplan-Meier法にて行った。

表1 治療プロトコール

VD療法 (1 cycle =21 days)		Day								
Drug/dosage/administration		1	2	4	5	8	9	11	12	
Bortezomib 1.3mg/m ²	i.v.	●		●		●		●		
Dexamethazon 16.5mg/body	I.v.	●	●	●	●	●	●	●	●	

VMP療法 (1 cycle =21 days)		Day								
Drug/dosage/administration		1	2	3	4	8	9	11	12	
Bortezomib 1.3mg/m ²	i.v.	●			●	●		●		
Melpharan	p.o.	●	●	●	●					
prednizolone	p.o.	●	●	●	●					
Dexamethazon 16.5mg/body	I.v.					●	●	●	●	

		Day							
		22	23	25	26	29	30	32	33
		1	2	4	5	8	9	11	12
Bortezomib 1.3mg/m ²	i.v.	●		●		●		●	
Melpharan	p.o.								
prednizolone	p.o.								
Dexamethazon 16.5mg/body	I.v.	●	●	●	●	●	●	●	●

結 果

1. 症例

対象期間にボルテゾミブを投与した症例数は32例（男性11例、女性21例）でボルテゾミブ投与開始時の年齢中央値は72（43-87）歳であった（表2）。M蛋白は、IgG型16例、IgA型6例、ベンスジョン型9例、非分泌型1例で、 κ 型が24例、 λ 型が7例、非分泌型が1例であった。治療開始時の病期は、Durie & Salmon分類でStage 1、2、3がそれぞれ1、5、26例、International scoring system (ISS) では、Stage 1、2、3がそれぞれ1、10、21例であった。染色体異常は、G-band法ではいずれの症例も正常核型であったが、FISH法で予後不良染色体と報告されているt(4;14)、t(14;16)、17p13欠失について検索したところ、それぞれ評価可能であった20例中9例、15例中0例、14例中7例で陽性であった。

2. 治療

ボルテゾミブ投与前の前治療は、MP療法が11例、高容量デキサメサゾンが10例、VADが9例、自家末梢血幹細胞移植併用大量アルケラン療法（APBSCT）が4例、などであった。ボルテゾミブを初回治療として用いた症例が17例、再発難治

症例として使用した症例が15名で、初発から治療開始までの期間の中央値は1.6（0.2-77.8）ヶ月。治療内容は、VD療法が23名、VMP療法が9例であった。ボルテゾミブ初回投与時の継続コース数は中央値3（1-11）コースであった。

3. 治療効果

ボルテゾミブの奏功率は71%でbest responseはsCR 1例、CR 9例、VGPR 6例、PR14例、SD 9例であった。ボルテゾミブ投与後の観察期間中央値は14.5ヶ月（1.5-65.2ヶ月）で、予測全生存期間34.4ヶ月、予測無増悪生存期間は12.8ヶ月で、診断からの予測全生存期間は58.0ヶ月であった。（図1、2）

4. 有害事象

血小板減少などの血液毒性はほぼ全例に認めた。非血液毒性では、多くの症例でステロイド離脱症状と思われる倦怠感を認めたほか、末梢神経障害3例、麻痺性イレウスを3例に認め、4例に带状疱疹を認めた。ベルケイド投与時には原則としてアシクロビルの投与を行っていたが、带状疱疹を発症した全例が、ベルケイド治療終了後にアシクロビルの投与を中止した後に発症していた。肺障害の発症はなかったが、1例でベルケイド投与後の、再燃する低酸素血症のためボルテゾミブの投与を中止した。

5. 造血幹細胞移植

8例が経過中、造血幹細胞移植を行った。3例はボルテゾミブ使用前に自家移植末梢血幹細胞移植（1例はtandem移植）を施行し、再発時にボルテゾミブを使用した症例で、うち1例は再発後に2回目の自家末梢血幹細胞を施行し、1例は血縁者間同種移植を施行した。自家移植前にボルテゾミブを施行した症例は5例で、ボルテゾミブ初回投与に引き続き自家移植を施行した症例が3例。再発時に末梢血幹細胞移植を施行した症例が3例（うち1例は2回目の移植）であった。再発後に移植を施行した3例中2例は移植後2ヶ月で早期に原病死しており、いずれもFISH法で17p欠失とt(4;14)の転座の両方を認めた。

考 察

プロテアソームはすべての真核生物に存在するプロテアーゼであり、内在性の細胞内蛋白質の分

表2 患者背景

Patient characteristics	
Median age, years (range)	72 (43-87)
Sex,male/female	11/32
Type of paraprotein n (%)	
IgG	16 (50)
IgA	6 (19)
BJP	9 (28)
others	1 (3)
ISS stage n (%)	
I	1 (3)
II	10 (31)
III	21 (66)
Regimen n (%)	
VD	23 (72)
VMP	9 (28)
Type of prior treatment regimen n (%)	
Dexamethazone	9 (28)
VAD	9 (28)
MP	11 (34)
Thalidomide	3 (8)
Autologous stem cell transplant	3 (8)

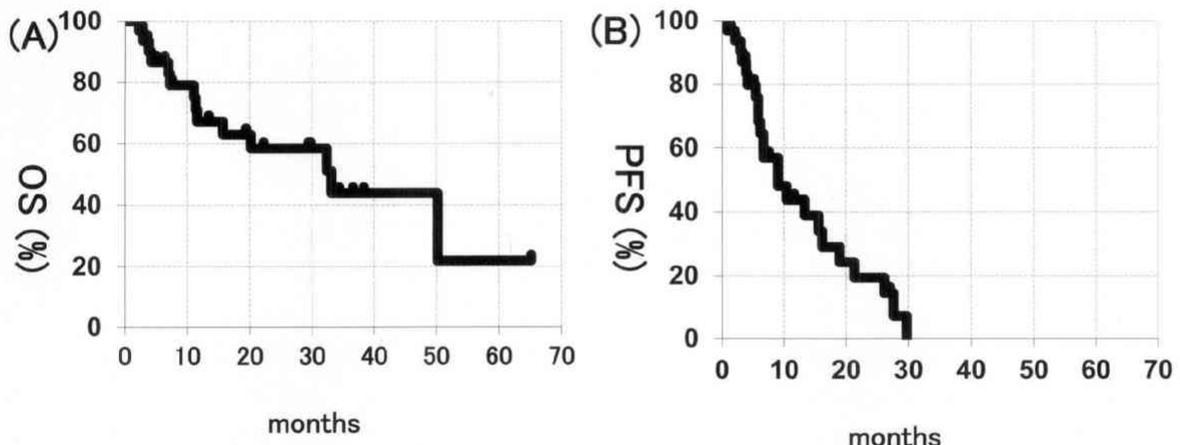


図1 bortezomib投与後の生存期間；(A)：ボルテゾミブ投与後の生存期間、(B)：ボルテゾミブ投与後の無増悪生存期間

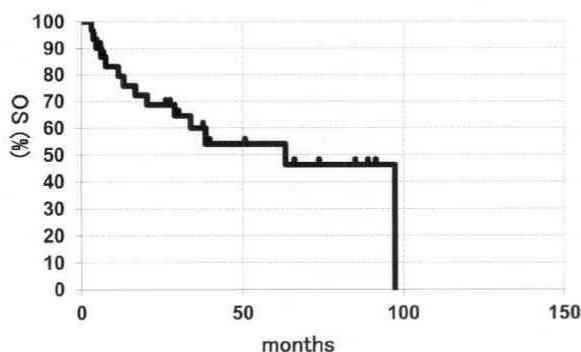


図2 診断からの生存期間

解除去に関わっている。細胞内蛋白質はポリユビキチン化されプロテアソームに入って、その触媒作用によって分解される、プロテアソームによる分解を受ける蛋白質には、細胞周期、転写、アポトーシス、細胞接着の調整、血管形成、走化性など、細胞にとって重要な機能を持つタンパク質が含まれている。ボルテゾミブはプロテアソームの触媒活性に対して高い親和性と特異性を有し、そのプロテアソーム阻害作用は可逆性であり、投与72時間後までにプロテアソーム活性が復活する。ボルテゾミブ抗腫瘍メカニズムは多彩であり、完全には解明されてはいないが、 $I\kappa B$ の分解抑制による転写因子 $NF\kappa B$ の活性阻害による細胞死誘導機序が重要であろうと考えられている¹⁾。

多発性骨髄腫の治療成績は1960年代にMP療法

が登場して以降、しばらく治療成績の向上がみられていなかったが、1990年代には、自家移植併用メルファラン大量療法の有用性が報告され、無病生存の延長が示され²⁾、65歳以上の若年者に対する標準的な治療となった。2000年以降、ボルテゾミブを含む新規薬剤の登場し、治療成績のさらなる向上がみられている³⁾。以前より、自家移植を施行された患者のうち、完全寛解がえられた患者群において、長期寛解が得られることが報告され、完全寛解が長期生存の指標となりうることを示されてきた^{4), 5)}が、新規薬剤投与以前に寛解導入療法として用いられたVAD療法でvery good PR以上の効果を得ることは非常に困難であった。最近では、ボルテゾミブを含む新規薬剤と副腎皮質ステロイドの併用療法による2剤あるいは3剤併用により移植前により高率にvery good PRが得られるとの寛解導入療法の臨床試験が数多く報告されてきている⁶⁾。本邦では現時点で新規薬剤の併用療法は認められていないが、2011年に初発多発性骨髄腫に対するボルテゾミブの保険適応適応が拡大されて以降は、当院においても、ボルテゾミブを用いた寛解導入療法を行い、移植前早期にvery good PR以上の効果を得ることを目標に治療している。

移植適応と成らない症例の治療戦略としては、65歳以上の移植非適応患者に対して行われたVMP療法とMP療法の前向き試比較試験⁷⁾(VISTA study)において、奏成功率はそれぞれ、71% vs 35%、CR率30% vs 4%、平均5年の

表3 症例の経過

症例	年齢	病型	ISS	t(4;14) (FISH)	del(17p) (FISH)	前治療	VD or VMP	診断からBOR 投与(月)	Best response	初回投与 コース数	増悪までの 期間(月)	BOR投与後 生存期間(月)
1	70	BJP κ	3	ND	ND	MP, THAL, HDD, VAD	VD	51.8	PR	4	4.1	11.4
2	70	BJP κ	3	(-)	(+)	VAD, MP	VMP	47.1	VGPR	3	13.3	50.2
3	76	IgG κ	3	(-)	(+)	MP, THAL	VD	77.8	PR	5	5.8	13.5+
4	64	IgG κ	1	(-)	ND	VAD, CY, APBSCT, MP	VD	66.6	CR	3	5.4	22.2+
5	43	BJP κ	1	(-)	(-)	VAD, CY, APBSCT	VMP	65.4	CR	8	16.1	19.4+
6	51	IgA λ	2	ND	ND	VAD, CY, APBSCT	VD	8.4	PR	2	6.6	65.2+
7	79	IgG κ	2	ND	ND	MP	VD	36.2	VGPR	3	29.7	29.7+
8	75	IgG κ	1	ND	ND	MP	VD	9.4	PR	5	27.0+	7.2
9	59	IgG κ	3	(+)	ND	VAD, CY, APBSCT	VD	5.3	VGPR	3	9.0	33.1
10	76	IgG κ	3	ND	ND	MP	VD	8.6	VGPR	5	19.0	20.2
11	66	IgA κ	2	(+)	(+)	MP	VMP	21.0	VGPR	7	10.4	29.6+
12	42	IGA κ	3	(+)	(+)	VAD, RT	VD	1.3	VGPR	6	21.3	38.3+
13	72	IgG κ	3	(+)	(-)	HDD	VD	1.1	PR	7	6.7	36.6+
14	63	BJP κ	2	なし	(-)	VAD	VD	3.4	VGPR	2	26.1	34.3+
15	72	BJP λ	1	ND	ND	VAD	VMP	1.3	CR	1	11.6+	11.6
16	74	IgG κ	3	ND	ND	MP	VD	1.4	SD	2	3.0	32.3
17	67	BJP λ	3	ND	ND	HDD	VD	0.8	SD	1	2.2+	2.2
18	60	IgG κ	3	(+)	(+)	なし	VD	4.5	CR	6	9.0	15.8
19	46	BJP κ	3	(+)	ND	HDD	VD	0.6	CR	2	6.1	33.2+
20	82	IgA κ	3	ND	ND	なし	VMP	0.4	VGPR	1	7.0+	7.0
21	56	IgG κ	3	(+)	(-)	HDD	VMP	0.3	PR	8	15.6	29.8+
22	67	IgG λ	3	(+)	ND	MP	VD	0.6	sCR	2	27.6	29.4+
23	77	IgG λ	3	(+)	ND	HDD	VMP	0.2	SD	2	5.8	11.1
24	79	IgA κ	3	(-)	(-)	MP	VD	23.3	SD	1	2.1	2.8+
25	61	IgG λ	3	ND	ND	なし	VD	0.7	PR	5	3.8+	3.8
26	80	IgG κ	2	(-)	(+)	RT, MP	VMP	19.9	PR	6	7.6+	7.6+
27	73	IgA κ	3	(-)	(-)	HDD	VD	0.2	VGPR	2	3.6+	3.6+
28	77	IgG κ	1	(-)	ND	HDD	VD	1.8	PR	3	3.9	4.2
29	72	BJP κ	1	ND	ND	なし	VD	0.8	PR	2	1.5+	1.5+
30	81	BJP κ	3	(-)	(+)	HDD	VMP	0.7	SD	2	0.8	2.9
31	86	IgG λ	3	(-)	(-)	HDD	VD	0.4	PR	4	3.2	6.4+
32	62	非分泌	3	ND	ND	なし	VD	0.6	PR	4	5.1+	5.1+

APBSCT: autologous peripheral blood stem cell transplantation, BOR: bortezomib, CY: cyclophosphamide, HDD: high dose dexamethasone, RT: radiation, THAL: thalidomide, VAD: vincristine, adriamycin and dexamethasone, VD: bortezomib and dexamethasone, VMP: bortezomib, melphalan and prednisolone,

経過観察を行った結果、全生存期間は56.4ヶ月 vs 43.3ヶ月と有意な延長を認めることが報告されている。当科での使用成績は初発例、再発例など様々な症例が含まれており、単純には比較できないものの、奏効率、生存期間に関してはこれまでの報告とほぼ同等の成績であった。しかし、無増悪生存期間は、6.6ヶ月と短期間で、再発を来している症例が多い傾向がみられた。当院でのボルテゾミブの使用期間は中央値で3コースと短期間であった。移植非適応である24症例中、短期間

で使用中止した理由として、有害事象や高齢あるいは遠方のため通院が困難などの理由で、14症例で治療効果無効以外の理由で予定の治療を完遂できておらず、末梢神経障害や麻痺性イレウスなどの有害事象のコントロールが重要であると考えられた。イタリアのGIMEMMAグループは週2回のボルテゾミブを用いたVMP療法で末梢神経障害の出現によるボルテゾミブの減量や中止が相次いだことから、試験登録期間途中の段階で、週1回のボルテゾミブの投与に変更した試験の成績を

報告した^{9), 10)}。これによると、末梢神経障害による治療中止が16%から4%軽減され、最終的なボルテゾミブの投与量もほぼ同等になり、全生存率も同等であったと報告している。多発性骨髄腫の症例は、高齢者が多く、有害事象の発症の発現を認めやすいことから、ADLの低下を来しやすい。European Myeloma Networkよりリスクファクターを75歳以上、ADL、心、肺、肝、腎機能の障害をリスクファクターとして、一つ以上のリスクファクターを持つ症例で段階的な減量医方法を提唱している¹¹⁾。これらにより有害事象を再小化し、治療の中断をさけることが治療成績の向上に重要であると考えられた。

まとめ

当院における、ボルテゾミブを用いた多発性骨髄腫に対する治療成績を解析し、優れた治療効果を確認した。一方、奏功例の中にも、有害事象や通院の問題などから、治療強度が不十分となっている症例もみられるため、適切な投与量および投与スケジュールの調整を行うことにより、新規薬剤の効果を最大限に引き出すことが重要と考えられた。

参考文献

- 1) Mitchel BS : The proteasome: an emerging therapeutic target in cancer. *N Eng J Med* 2003 : 348 : 2597-2598.
- 2) Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al : A prospective randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Eng J Med* 1996 : 335 : 91-97.
- 3) Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri et al : Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008 : 111 : 2516-2520.
- 4) Lahuerta JJ, Mateus MV, Martinez-Lopez J, et al : Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma : sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. *J Clin Oncol* 2008 : 26 : 5775-5782.
- 5) Martinez-Lopez J, Blade J, Mateus MV et al : Long term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood* 2011 : 118 : 529-534.
- 6) Stewart AK, Richardson PG, San-Miguel JF et al : How I treat multiple myeloma in younger patients. *Blood* 2009 : 114 : 5436-5443.
- 7) San Miguel JF, Schlag R, Khuageva N et al : Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2008 : 359 : 906-917.
- 8) Mateos MV, Richardson PG, Schlag R et al : Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010 : 28 : 2259-66.
- 9) Palumbo A, Bringhen S, Rossi D et al : Bortezomib-Melphalan- Prednisone-Thalidomide Followed by Maintenance With Bortezomib-Thalidomide Compared With Bortezomib- Melphalan-Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2010 : 28 : 5101-5109.
- 10) Bringhen S, Larocca A, Rossi D et al : Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients *Blood* 2010 : 116 : 4745-4753.
- 11) Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H et al : Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2011 : 118 : 4519-4529.

Bortezomib in combination with dexamethazone or melphalan and prednisolone for patients with multiple myeloma : A study of a single institute

Satoshi Yamamoto, Toshiya Sakai, Keisuke Yamaguchi, Ikumi Kasahara, Masaya Mukai

Department of Hematology, Sapporo City General Hospital

Summary

Multiple myeloma has remained an incurable disease, however there have been advances in novel anti-myeloma agents such as bortezomib, an inhibitor for 26S proteasome. In this study, we conducted a retrospective investigation of bortezomib therapy for 32 patients with multiple myeloma. There were 11 males and 21 females. Enrolled in this study were 17 patients with newly diagnosed multiple myeloma, including patients who had received short term dexamethasone therapy and 15 patients with relapsed/refractory multiple myeloma. The median age was 72 (43–87) years and 34.3% were male. The overall response rate was 71%, including one case (3.1%) of stringent complete response, 9 cases (28.1%) of complete response and 6 cases (18.8%) of very good response. The median follow-up period was 14.5 (1.6–65.2) months. The estimated periods for progression free survival and overall survival from the base line were 12.8 and 34.4 months respectively. The median overall survival from diagnosis was 58.8 months. Bortezomib has been effective in the treatment of newly diagnosed and relapse/refractory multiple myeloma in our institute. However, more effective dose modification and post-bortezomib therapy is needed.

Keywords : bortezomib, multiple myeloma